10

Beitrag zur Hystologie des Leberadenoms.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde in der Medicin, Chirurgie und Geburtshülfe

verfasst und der

Hohen medicinischen Fakultät

der

Kgl. bayrischen Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Ernst Wiese,
aus Heinrichswalde (Westpreussen).

Leipzig
Buchdruckerei von Max Hoffmann
1892.

Referent: Hofrat Prof. Dr. **v. Rindfleisch.**

Meinem teuren Vater

in Liebe und Dankbarkeit

gewidmet.

Digitized by the Internet Archive
in 2019 with funding from
Wellcome Library

https://archive.org/details/b30587827

Bei der geringen Zahl von Adenomen der Leber, über welche bis jetzt Beschreibungen vorliegen, dürfte die Mitteilung eines exquisiten Falles nicht unangebracht und uninteressant erscheinen, um so weniger, als immer noch mancherlei Zweifel über die Bedeutung und eigentliche Natur dieser Drüsengeschwülste erhoben worden sind.

Adenome finden sich in der Leber sehr selten. Es sind nur sehr wenige Fälle, kaum mehr als ein Dutzend in der Literatur aufgezeichnet. Erst in den letzten zwei Decennien ist über die Art der Entwickelung dieser Tumoren Näheres bekannt geworden; ebenso stammt die scharfe Definition des Begriffes Leberadenom aus den letzteren Jahren. Während man früher gewohnt war, alle geschwulstartigen Neubildungen von leberähnlichem Gewebe als Adenome zu bezeichnen, hat man jetzt nach Ausschaltung der knotigen Hyperplasie jenen Namen in richtiger Würdigung seiner Bedeutung nur für jene Bildungen reserviert, welche einen ausgesprochenen drüsigen Bau besitzen.

Viel und heftig ist über die Strukturverhältnisse und Ätiologie gestritten worden, bis man zur Anschauung gekommen, wie sie heutigen Tages vorwiegend ist, und glaube ich, dass es nicht uninteressant ist, wenn ich mich über frühere Ansichten und Beobachtungen in einem historischen Rückblick ergehe.

Die ersten Beobachtungen über das Adenom der Leber veröffentlichte im Jahre 1859 Rokitansky. Selbiger beschreibt zuerst als Tumoren, bestehend aus Lebertextur neuer Bildung, kleine rundliche erbsen- bis bohnengrosse

durch eine zarte Bindegewebsschicht von ihrer Umgebung sich abgrenzende ausschälbare Massen, augenscheinlich aus Lebergewebe zusammengesetzt, jedoch bei näherer Untersuchung mancherlei Abweichendes von dem umliegenden Leberparenchym zeigend. Die mikroskopische Untersuchung zeigte immer eine grosse Menge von Leberzellen, die etwa um die Hälfte kleiner waren, als die des übrigen Leberparenchyms.

Fünf Jahre später wurde von Griesinger und Rindfleisch unter dem Titel „Adenoid der Leber“ ein zweiter Fall von Adenom beschrieben.

Bei einem 47jährigen Manne, der an Dyspnoe, dyspeptischen Beschwerden, Durchfall, schliesslich an Ascites und Jcterus gelitten und bei dem intra vitam das Wachstum der Leber verfolgt werden konnte, fand sich bei der Sektion eine 14 Pfund schwere von zahllosen Knollen und breiten Bindegewebszügen durchsetzte Leber. Die meist ausschälbaren Tumoren waren solide, elastisch, gelbbraun oder gelbgrün gefärbt. Rindfleisch, welcher die mikroskopische Untersuchung des Falles ausführte, schildert die Knoten als kugelige, von einer glatten endothelführenden Membran umhüllte zum Teil erweichte und verfettete Gebilde.

Der mikroskopische Befund war für die Kenntnis des Leberadenoms von fundamentaler Bedeutung. Die Beobachtung ergab, dass die erste Bildung der Adenomzellen direkt aus den Zellen des normalen Leberparenchyms ausgeht und im wesentlichen als eine Hyperplasie desselben aufzufassen ist. Aus der Struktur der Leber, welche in zwei sich durchflechtenden Balkennetzen, dem Netz der Gefässe und der Leberzellenbalken besteht, erklärt sich weiter die tubulöse Form der Neubildung und das Zerfallen des Leberzellennetzes in eine Reihe gerader und höchstens winklig gebogener Bruchstücke, wie wir sie als den charakteristischen Bestandteil der Geschwulstknoten kennen. Es handelt sich also bei Adenombildung um eine Hyperplasie mit Metatypie des secernierenden Parenchyms der Leber. Durch die ver-

änderte Gefässversorgung erklärt sich bei weiterem Wachstum der Neubildung, das anfangs zentral, später durch Sprossung nach embryonalem Typus erfolgt, der bald auftretende Nahrungsmangel und Zerfall. Die Gleichmässigkeit in jeder Richtung, oder vielleicht die Gleichmässigkeit des Widerstandes, welchen dieses Wachstum in jeder Richtung findet, lässt das Adenom Kugelgestalt annehmen. Die Reizung der Nachbarschaft führt zur Bildung einer Bindegewebskapsel.

Eberth, der später nochmals die Geschwulst untersuchte, bestätigt Rindfleisch's Befunde, nur gelang es ihm nicht, die endotheliale Auskleidung der die Tumoren umhüllenden Kapseln nachzuweissen. Den gröbern acinösen Bau fand er vollständig erhalten.

Lancereaux berichtet einige Jahre später über sechs Fälle, die er als „Hépato-adénomes" bezeichnet und in cirrhotischem Leberparenchym vorfand, die jedoch mit Rindfleisch's klassischem Befunde hinsichtlich der Histologie und Histogenese wenig Übereinstimmung zeigen, denn von Erwähnung der vom genannten Autor beschriebenen typischen Drüsenschläuche ist nichts zu entdecken.

Lancereaux selbst schreibt in einer Übersicht über die veröffentlichten Fälle: „— — Effectivement dans les unes, qui sont rapportées par Griesinger et Rindfleisch, Wagner, Eberth, l'état pathologique du foie charactérisé par des masses noueuses multiples presque entièrement formées par des culs-de-sac glanduleux, remplis d'éléments épithéliaux est notablement différent de celui auquel nous avons affaire et par consequant doit être rapparté à l'épithéliome plutôt qu'à l'adénome hépatique."

Weiter in seinem „Traité d'anatomie pathologique: — — „Je ne parle pas ici de l'adénome des glandes viscerales, telles que le foie et la rein, ce qui a été décrit sous ce nom se rapport au carcinome. Du moins la chose me paraît claire pour l'altération du foie à laquelle j'ai donné le nom d'hépato-adénome."

Aus Vorstehendem scheint hinlänglich erwiesen zu sein,

dass Lancereaux unter Adenomen etwas wesentlich anderes wie Rindfleisch verstand und es wohl mit Gebilden carcinomatöser Natur zu thun gehabt hat.

Bis dahin huldigte man allgemein der Ansicht, dass Carcinome strengstens von den Adenomen zu trennen seien, bis Billroth selbst, der die Trennung dieser Neoplasmen voneinander gemacht hat und heftig verfochten hatte, auf Grund eigener späterer Untersuchungen zu dem Ergebnis kam, dass sehr häufig Geschwülste entschieden carcinomatöser Natur nach Art der früher sogenannten Adenome aus dem Drüsengewebe sich entwickeln, und dass namentlich die so häufig von ihm als pseudoacinöse Zellcylinder geschilderten Bildungen in der That aus Drüsenzellen hervorgehen.

Naunyn resumiert aus seinen sehr interessanten Beobachtungen folgendes: Die Epithelzellen der Gallengänge beteiligen sich durch Wucherung an der Bildung von Geschwülsten, die zweifellos als Carcinome anzusehen sind. Die Zellen der Neubildung von epithelialem Charakter die sog. Krebszellen gehen jedenfalls nicht selten aus einer Wucherung der Gallengangsepithelien hervor. Ob auch die Leberzellen selbst sich an dieser Wucherung beteiligen, gelang ihm nicht mit Sicherheit zu entscheiden. Die Beobachtung des Überganges des Neoplasmas in das normale Leberparenchym schien für eine solche Annahme zu sprechen. Weiter ergiebt sich aus seinen beschriebenen Beobachtungen, dass Krebse der Leber nicht selten eine vollkommen drüsenartige Struktur zeigen und dass diese Struktur in engem Zusammenhange mit dem normalen Bau des Organes steht. Er hält es für ungerechtfertigt, Geschwülste, bei denen eine derartige Structur in grösserem Umfange als gewöhnlich vorkommt, als eine besondere Art, als sog. Adenoide oder Adenome von den übrigen Neubildungen zu trennen — reiht also die Adenome unbedenklich den Krebsen an.

Den von Greenfield mitgeteilten Fall glauben mehrere scharfe Kritiker nicht ohne Weiteres zu den Adenomen zählen zu dürfen. Die 9 Pfund schwere von Neoplasmen

verschiedener Grösse durchsetzte Leber zeigte abgekapselte Knoten von Leberparenchym; durchweg bestanden sie aus Röhren, welche mit einschichtigem cylindrischem und rundlichem Epithel ausgekleidet waren und in einem breiten mit runden Zellen infiltrierten Bindegewebsgerüst lagen. Die Leberadenomtubuli waren durch sehr wenig Bindegewebe voneinander getrennt und liess ihr Inhalt den Gedanken aufkommen, dass er durch Zerfall und Ablösung der zentralen Zellschicht entstanden. Aus dem weitern Vorfinden von sekundären Ablagerungen in Lunge und Mediastinaldrüsen wollen manche Autoren den Schluss erbracht sehen, dass das Adenom auch Metastasen bilden könne.

In der vortrefflichen Arbeit von Kelsch und Kiener begegnen wir wieder wahren Adenomen. Sie bezeichnen als wahre Adenome: „tumeurs qui sont constituées par du tissu hépatique mais avec cette différence, que les cellules se groupent en cylindres pleins au creux ce qui rapproche ces néoformations des glandes tubulées.“

Selbige beschreiben in dem ersten Falle drei Phasen der Adenomentwickelung: das Stadium der Entstehung, die Höhe der Entwickelung und die regressive Metamorphose. Das Phänomen, welches die Entstehung eines Adenomknötchens anzeigt, ist die Verdickung einer kleinen Gruppe von Leberzellenbalken durch Hypertrophie und Hyperplasie der Leberzellen mit gleichzeitiger Hyperämie des Acinus. Das Protoplasma zeigt sich fein granuliert und mit Pigment imprägniert; die Kerne, von denen jeder ein Kernkörperchen besitzt, sind hell und völlig gefärbt, die Zellform ist meistenteils kubisch. Dieser Umwandlungsprozess ergreift das Balkennetz eines oder mehrerer benachbarten Acini und der Tumor ist nichts anderes, als der Acinus selbst, dessen Elemente sich vermehrt und dessen Proportionen sich vergrössert haben. An andern Stellen ist der Prozess auf eine kleine Gruppe von Bälkchen beschränkt. Anfangs bewahren die hypertrophierten Balken den Zusammenhang mit den benachbarten, aber in dem Maase, wie sich der Tumor

entwickelt, werden die letztern komprimiert und atrophisch. Neugebildetes Bindegewebe bildet eine Demarkationszone zwischen dem Knoten und dem Rest des Acinus.

In der Folge der Entwickelung hüllt sich der Balken, der hypertrophiert ist, in eine eigne Bindegewebsmembran ein, auf welcher sich das Epithel pflasterartig um eine Zentralhöhle herumstellt. Auf der Höhe der Adenomentwickelung findet man eine Zunahme der Epithelzellcylinder und eine Krümmung derselben um ihre Längsachse. Die periphere Zone der Cylinder wird von Cylinderzellen eingenommen, die von dem Druck polyedrische Formen angenommen haben. Die Cylinder sind durch unregelmässige blutgefüllte Hohlräume von einander getrennt. Doch ist die Blutzirkulation im Vergleich mit derjenigen der normalen Leber schwach. In den Zentralpartien der Zellencylinder tritt allmählich eine feine Körnung auf, als erstes Zeichen der regressiven Metamorphose, die eine kolloide oder käsige sein kann. Letztere tritt oft zugleich mit Verfettung besonders in den Knoten auf, deren eng an einander gedrückte Tuben die Zirkulation des Blutes hemmen. Die Cylinder zerfallen dabei zu unregelmässigen Haufen deformierter Zellen, die verkäsen.

Die Colloidmetamorphose scheint unter vermehrter Blutzufuhr bei excessiver Ernährung stattzufinden. Man sieht die Epithelcylinder geschwollen und die colloide Metamorphose beginnt in den Centralpartien der Cylinder. An Stelle der Adenomzellen tritt eine von den Zerfallsprodukten der Zellen ausgefüllte Höhle. Mit diesen Zerfallsprodukten mischen sich nun Blutkörperchen und Fibrin, und das Endresultat ist eine mit puriformer Flüssigkeit ausgefüllte Abscesshöhle.

Als Begleiterscheinung wurde Cirrhosis und abnorme Parenchymveränderungen anderer Acini gefunden.

In dem anderen beschriebenen Falle fand man ebenfalls zuerst eine Anomalie in der Disposition der Leberzellen, dann eine Vergrösserung der Zellencylinder durch Zellenteilung, Rückdrängung und Verschiebung der umgebenden

Leberzellen. Um die Adenomknoten und zwischen diesen und den verdrängten Leberzellen finden sich Züge und Haufen von Zellen und embryonalen Kernen, welche durch Hypertrophie des inter- und intraacinösen Bindegewebes hervorgegangen sind.

Zugleich konstatieren die Beobachter eine Vermehrung der Gallengänge, die kleinsten derselben haben sehr kleine embryonale, die grössern kubische und cylindrische Epithelzellen. Die Gallengänge entsprechen in ihrem Verlauf dem Netzwerk der Trabekeln eines untergegangenen Acinus und stehen stellenweise mit noch restierenden Lebertrabekeln in direkter Verbindung. Kelsch und Kiener vertreten die Ansicht, dass die neugebildeten Gallengänge bei der Cirrhosis direkt aus den durch Bindegewebe abgeschnürten Leberzellenbalken hervorgehen. Wie schon erwähnt, fand sich in beiden Fällen eine starke interstitielle Bindegewebsentwickelung, die im ersten perilobulär, im zweiten intra- und extralobulär vorhanden war und hier mit starker Gallengangentwickelung einherging. Die begleitende Cirrhosis halten beide indess nicht für secundär, sondern als selbständigen Nebenbefund.

Mahomed, einen Fall ähnlicher Natur berichtend, fand in der vergrösserten Leber zahlreiche, bis hühnereigrosse Tumoren von lappigem Bau und derber Consistenz. Die epithelbekleideten Schläuche lagen in einem derben Bindegewebsgerüst, und da Mahomed selbst hinzufügt, dass an einigen Abschnitten das mikroskopische Bild nicht von dem eines gewöhnlichen Leberkrebses abwich, so zählt die Literatur den Fall nicht zu den sicher constatierten Adenomen.

Thierfelder erwähnt in seinem Atlas eines Falles von multiplen Adenomen, wo die Knoten Faustgrösse erreichten und aus leberzellenähnlichen, aber unregelmässig geformten Zellen bestanden, deren Lagerung stellenweise an tubulöse und acinöse Drüsen erinnerte. Leider sind die Notizen über diesen Fall sehr fragmentarisch.

Ebenso spärlich sind die Angaben über den von Birsch-

Hirschfeld mitgeteilten Fall; das Organ war nach allen Richtungen von abgekapselten Knoten durchsetzt, die an der Peripherie sehr frequent waren. Das interstitielle Bindegewebe war an manchen Stellen beträchtlich gewuchert, fernerhin fand sich eine starke Wucherung des Epithels der interacinösen Gallengänge, durch welche letztere teils in ganz solide Zellenmassen umgewandelt werden. Weiter fanden sich in denselben sinusartige Ausbuchtungen und solide Sprossen, an anderen Stellen war die Anordnung der Zellen eine ganz atypische.

Sehr sorgfältig sind die von Sabourin veröffentlichten Fälle beschrieben worden. Selbiger hat in seinen Thesen zu zeigen versucht, dass das Leberadenom nur ein Effect der Cirrhosis sei, dass also dem cirrhotischen Bindegewebe der hervorragendste Anteil an der Bildung zuzuschreiben sei. Die besonders reichliche Bindegewebsentwickelung, die die Tumoren einkapselt und innerhalb derselben den hypertrophierten Leberzellentrabekeln durch Umgebung mit einer feinen Membran ihre tubulöse Struktur erteilt, nennt er secundäre Cirrhosis.

Brigidi fand in einem abgekapselten Lebertumor anastomosierende mit Cylinderepithel bekleidete Tubuli, deren Zusammenhang mit kleinen Gallengängen nachgewiesen werden konnte. Im übrigen Lebergewebe zeigte sich auch hier eine weitgreifende interstitielle Bindegewebswucherung.

Aus den bisher angegebenen Beobachtungen darf man wohl folgendes Resultat ziehen.

In fast allen angeführten Fällen wird eine ausgedehnte interstitielle Bindegewebswucherung angegeben, nur in einem, dem von Thierfelder kurz erwähnten, fehlt darüber jede Notiz. Bei diesem regelmässigen Zusammentreffen von multipler Adenombildung und chronischer interstitieller Hepatitis ist der Schluss gewiss gerechtfertigt, dass ein Zusammenhang zwischen beiden Prozessen vorhanden. Es fragt sich nur, welcher von beiden als der primäre anzusehen ist! Für eine secundäre, durch die Geschwülste bedingte, ist die Binde-

gewebswucherung sowohl mit Rücksicht auf Intensität wie Extensität zu bedeutend. Vor allem spricht auch der Typus der Bindegewebsanordnung gegen eine solche Auffassung; meist lag eine echte Cirrhosis vor, und diese ist nie durch Tumoren bedingt. Es bleibt daher nur die Annahme übrig, dass dieselben Bedingungen, welche die Cirrhosis verursachten, auch den Anstoss zur Adenombildung gaben oder dass die Epithelwucherung erst späterhin durch die chronisch-entzündlichen Veränderungen des Organs veranlasst wurde, — eine Annahme, die nichts Befremdliches hat, wenn wir uns vergegenwärtigen, wie häufig in anderen Organen eine Wucherung der drüsigen Elemente als Folge chronischer Entzündung angetroffen wird, Vor allem erinnere ich an eine Epithelwucherung, welche fast regelmässig die chronischen interstitiellen Prozesse der Leber zu begleiten pflegt, die Neubildung von Gallenkanälchen. Endlich könnten noch als Beweis für das secundäre Auftreten der Knoten diejenigen Fälle dienen, wo intra vitam zu einer Zeit, wo Tumoren noch nicht zu fühlen waren, alle Symptome der Cirrhosis sich vorfanden.

Wie wir aus oben angeführten Fällen gesehen, ist ein Zusammentreffen von multipler Adenombildung und chronischer interstitieller Hepatitis regelmässig und glaube ich mich zur Aufstellung der Thesis, dass Cirrhosis sehr zur Adenombildung disponiert, berechtigt.

Zu letzterem Verhältnis giebt mein Fall einen sehr schönen Beitrag und will ich in folgendem die Ergebnisse meiner Untersuchung mitteilen.

Leider muss ich es bedauern, dass anamnestisch über den Fall wenig bekannt ist.

Der 57jährige Mann, von dem meine Präparate stammen, starb unter den Symptomen eines schweren Leberleidens; die Diagnose war auf Carcinoma hepatis gestellt. Ausser erheblichen dyspeptischen Beschwerden hatte bei Lebzeiten des Patienten ein mässiger Ascites und starke icterische Hautverfärbung bestanden; der Tod trat unter den Er-

scheinungen des Collapses bei ein wenig benommenem Sensorium ein.

Die vorgenommene Section ergab folgenden Befund: Ausser dem schon bei Lebzeiten diagnosticierten Ascites und dem Oedem an den untern Extremitäten zeigte sich die Leber an ihrer Konvexität durch zahlreiche Adhaesionen mit dem Zwergfell verwachsen. Die Oberfläche war deutlich granuliert, unterbrochen von grau-weissen, leicht über die Oberfläche prominierenden Knoten. Das sehr derbe Gewebe, das beim Schneiden knirschte, bot auf dem Durchschnitt alle Erscheinungen einer Cirrhosis dar. Die Leber war nach allen Richtungen hin vergrössert durch eine Geschwulst, die an Gestalt an kleine Knoten erinnernd, durch das ganze Organ hin disseminiert erschien. Im Bereich des rechten Leberlappens und zwar gegen den freien Rand hin hatte sich durch Zusammendrängung der Knoten eine mehr continuierliche Geschwulst gebildet, welche als ein viel über faustgrosser Tumor abgrenzbar war. Die Knoten drängten sich unter gegenseitiger Abplattung so dicht zusammen, dass zwischen ihnen nur schmale Furchen verblieben und von normalem Lebergewebe garnichts bemerkt werden konnte. Die einzelnen Knoten erreichten hier bis Kirchkerngrösse, von da abwärts bis zur Grösse eines Hirsekorns, waren alle Zwischenformen vertreten. In den grösseren sah man stellenweise kugelrunde secundäre Knötchen eingesperrt.

Das Gewebe der Neubildungen erschien blass-grau, feucht und trat an der Schnittfläche polsterartig hervor, hatte vollständig die Charaktere, die man bei allen Adenomen bisher gefunden hatte.

Die mikroskopische Untersuchung wurde in der Weise vorgenommen, dass von verschiedenen Knoten Leberstücke, die zuvor in Alkohol gehärtet, im Zusammenhange mit dem sie umgebenden Lebergewebe in Paraffin eingebettet und dann teils in Schnittserien, teils in einer Anzahl einzelner Schnitte untersucht wurden. Die Mikrotomschnitte wurden mit verschiedenen Farbstoffen behandelt; meist benutzte ich

zur Tinktion Haematoxylin, da sich bei dieser Färbemethode der Geschwulstknoten durch sein tieferes Blau von dem anderen Gewebe gut abhob, so dass man schon mit blossem Auge deutlich die kleinsten Adenomknoten zu erkennen im Stande war. Färbungen in Eosin-Haematoxylin gaben mir unklare, zum Teil recht verschwommene Bilder.

Der erste Eindruck, den ich bei oberflächlicher Betrachtung der Präparate erhielt, war der: es handelt sich um Nierenparenchym, das auf irgend eine Weise in die Leber gelangt war, eine Auffassung, die der tubulöse Bau der Präparate gerecht erscheinen liess: die nähere Untersuchung jedoch ergab, dass dieselbe unhaltbar war.

Vorwegnehmen möchte ich, dass auch bei der mikroskopischen Untersuchung die Struktur der grossen und kleinen Knoten keine wesentlichen Unterschiede erkennen liess; ich kann deshalb von einer gesonderten Beschreibung derselben Abstand nehmen.

Was bei der Untersuchung des umgebenden Lebergewebes am meisten in die Augen fiel, das ist die hochgradige Erkrankung des interstitiellen Bindegewebes. Im algemeinen kann man wohl sagen, dass das Bindegewebe verdickt, fibrös und von derber Beschaffenheit ist; stellenweise ist es dicht mit kleinen Rundzellen infiltriert, welcher Umstand den Beweis erbringt, dass die entzündliche Exudation noch andauert. Verschiedene Autoren entwerfen das Bild einer echten hochgradigen Cirrhosis: dass kleinere oder grössere geformte Gruppen von Leberzellen von breiten Zügen derben festen Bindegewebes umgeben werden, die an manchen Stellen auch in die Zelleninseln Fortsätze hineinschicken. In der Regel ziehe das Bindegewebe, welches von breiten Zügen ausgehe, sporenartig zwischen die Leberbalken, das Parenchym in rundliche Felder zerteilend. Von einer allgemeinen Cirrhosis dieser Art, dass ausgedehntere zusammenhängende Bindegewebszüge im Lebergewebe vorkämen, dass einzelne Acini oder auch nur Gruppen von solchen in Bindegewebe eingeschlossen wären, ist hier keine Rede.

Die Bindegewebshyperplasie ist hier innig verknüpft mit den Gefässwänden, vorzüglich an die Verästlungen der Pfortader. Im Bindegewebe verlaufen oft kolossal erweiterte Gefässe, welche Erweiterung besonders die Pfortader betrifft, deren durch die vorhergegangene Entzündung stark verdickten Wände eine Verwechselung mit der ebenfalls erweiterten Arterie leicht veranlassen können. Auch das Lumen der Centralvene ist enorm erweitert an einigen Stellen, an anderen wieder wurde es durch umliegendes, dicht angeordnetes Leberparenchym verschlossen. Dass es in der Leber zu gewaltigen Zirkulationsstörungen aller Art gekommen, dafür spricht der Umstand, dass in den Zwischenräumen zwischen den Leberbalken gewaltige Blutlachen sich vorfinden. In dem interacinösen cirrhotischen Bindegewebe finden sich ausser den disseminierten zelligen Elementen auch hier jene röhrenförmigen epithelialen Gebilde, welche, nachdem sie Wagner zuerst bei Cirrhose wahrgenommen, seitdem in allen mit indurierender Bindegewebsentwickelung einhergehenden Veränderungen der Leber gefunden worden sind und bis in die neueste Zeit die Aufmerksamkeit der Autoren in Anspruch genommen haben.

Dass es sich um Kanälchen handelt, deren Wandung Epithelzellen trägt, lässt sich durch die Tinktion mit Haematoxylin zweifellos deutlich machen. Man kann nach dieser Behandlung an den Kanälchen kleine kubische Zellen mit Kernen von der Grösse der Leberzellenkerne sehr genau unterscheiden.

Ein der Länge nach getroffener grösserer Gallengang ist sofort durch die regelmässige Anordnung der tief gefärbten Kerne seiner Epithelzellen zu erkennen; zwischen den in zwei Reihen angeordneten Zellen sieht man ein schmales Lumen liegen. An Querschnitten von diesen Gallengängen lassen sich die Verhältnisse noch besser überblicken: man bemerkt nämlich an solchen fast konstant um eine feine Lichtung im Centrum eine einfache Lage der bezeichneten Epithelien. Anordnung und Verlauf dieser

Kanälchen sind äusserst mannigfaltig, bald sieht man sie in geringer Zahl nebeneinander herziehen, bald sich mehrfach kreuzend.

Bei dem massenhaften Vorkommen und der stellenweisen Erweiterung der Gallengänge glückte es bisweilen, den Übergang der Gallenkapillaren in Gallengänge, an welchen zahlreiche seitliche Sprossen sichtbar waren, mit vollster Deutlichkeit wahrzunehmen. Einen Zusammenhang derselben mit Leberzellenbalken habe ich nirgends entdeckt.

Die Frage, ob die neugebildeten Gallengänge von Leberzellenbalken oder von primär vorhandenen Gallengängen ihren Ausgang genommen haben, möchte ich nur kurz berühren; eine eingehende Zusammenstellung der hierüber geäusserten Ansichten, findet sich in Hess' Arbeit über Leberrupturen. Ich glaube, wenn Gallengänge Epithelsprossen treiben und diese in die zwischen den Leberzellen gelegenen Gallencapillaren hineinwachsen, dass genau dasselbe Bild entstehen muss, als wenn Leberzellen sich in Gallengangsepithelien verwandelt haben: in beiden Fällen epitheliale Gänge, die direkt mit Leberzellenbalken in Verbindung stehen. Daher ist es ziemlich unmöglich, zu unterscheiden, welcher von beiden Vorgängen stattgefunden hat.

In den untersuchten Schnitten des den Knoten umgebenden Lebergewebes sind nur noch sehr wenige Acini anzutreffen, deren unverändertes Balkenwerk aus normalen Leberzellen zusammengesetzt ist. Die meisten Leberinselchen sind bald mehr, bald weniger durch Kompression des Bindegewebes in ihrem Ansehen verändert, plattgedrückt, verkleinert, ihr Balkenwerk bald durch gleichmässige Kompression des ganzen Acinus in einen dichten Trümmerhaufen degenerierender Zellen verwandelt, bald durch ungleichmässige Kompression die Zellenbalken in langgestreckten Zügen dicht aneinandergepresst.

Die merkwürdigsten Verhältnisse bilden die Adenomknoten, welche durch eine völlig umgestaltete Anordnung der Zellenbalken ausgezeichnet sind.

Was besonders an den Präparaten auffällig erscheint und die Geschwulst als Adenom sogleich erkennen lässt, ist der Umstand, dass die entarteten Leberzellen vielfach grosse Fetttropfen enthalten, an manchen Stellen so reichlich, dass man schier glauben könnte, man hätte ein wirkliches Fettgewebe vor sich. Ausser dem Gehalt an Fettzellen, haben die Geschwulstzellen noch den Charakter mit den normalen Leberzellen gemein, dass sie viel Pigment zeigen, das man wohl als Rest untergegangener Leberzellen ansehen darf. Weiter sehen wir Zellenbalken durch erweiterte Blutgefässe enorm auseinandergedrängt und anastomosieren sie nicht soviel untereinander, wie sie dies im normalen Leberparenchym zu thun pflegen. Was die Struktur dieser Adenomzellen anbetrifft, so sind sie von Gehalt kleiner, als die normalen Leberzellen, besitzen einen stark granulierten Leib, ein oder zwei Kerne, die den Leberzellenkernen an Grösse entschieden gleichstehen, wenn nicht sogar selbige übertreffen, häufig bergen sie ein Kernkörperchen in sich. Die Anzahl der Zellen ist bedeutend vermehrt; vielfach sind sie so dicht gelagert, dass ihre Grenzen schwer zu unterscheiden sind, und die Stränge wie gleichförmige Protoplasmamassen erscheinen, die zahlreiche Kerne eingestreut enthalten.

Die Stränge oder Schläuche, die aus hohem Cylinderepithel zusammengesetzt sind, sind wurmartig gewundene Gebilde, welche sehr an Gehirnwindungen erinnern, doch liess sich auch bei starker Vergrösserung eine bindegewebige abgrenzende Membran nicht erkennen. Das merkwürdigste an diesen gewundenen durchweg mit Cylinderepithel bekleideten Strängen ist der Umstand, dass sich nirgends ein Lumen vorfand, wodurch mein Fall von den übrigen beschriebenen sich wesentlich unterscheidet. Dessen ungeachtet glaube ich doch mich berechtigt, diese Geschwulst zu den Adenomen rechnen zu müssen, da wenigstens bis zu einem gewissen Grade der Typus der Leberstruktur gewahrt geblieben und die Geschwulstknotenbalken sich aus leberzellenähnlichen Gebilden zusammensetzen.

Aus der Summe aller dieser meiner Beobachtungen darf ich wohl den Schluss ziehen, dass man über die Entstehung der Adenomzellen nicht im Zweifel sein kann, dass es degenerierte Leberzellen sind: denn die Zellen des Adenoms haben trotz ihrer Degeneration die besondern Eigentümlichkeiten der Leberzellen dieses Falles, dass sie nämlich teils mit Pigmentkörnchen, teils mit grossen Fetttropfen gefüllt — sie haben also den Charakter des Muttergewebes auch in den einzelnsten Zügen vollständig bewahrt.

Es liegt nun die Frage nahe, wie haben wir uns im Grunde die Entstehung dieser Adenomknoten zu denken? Welche Umstände müssen eintreten, damit die Adenombildung vor sich geht? Entschieden handelt es sich beim Adenom um eine Neubildung epitheloider Natur; denn nachgewiesen wurde, dass sich die Adenomzellen aus Leberzellen entwickeln, und letztere sind, wenigstens im Embryo, die Epithelien schlauchförmiger Drüsen. Hinsichtlich der Entstehung epithelialer Neubildungen sprach sich Virchow zuerst dahin aus, dass aus „Bindegewebszellen“ epitheloide Elemente hervorgehen können, eine Theorie, deren Richtigkeit Höber zu beweisen versucht hat. Thiersch und später Waldeyer suchten die Genese der verschiedenen Geschwülste durch die Remak'sche Lehre von den drei embryonalen Keimblättern zu erklären. Wollte man die Adenombildung nach der Theorie Cohnheims erklären, so muss man annehmen, dass in der Leber vorhandene embryonale Reste von Leberzellenschläuchen zu neuem Wachstum gereizt würden und in durch die veränderte Gefässverteilung modifizierter Weise den embryonalen Leberbau in der entwickelten Leber nachahmen. Diese Theorie hat gerade für die Genese der Leberadenome viel Verlockendes, da es nachgewiesen ist, dass sich Reste von noch nicht in normales Lebergewebe umgewandelten Leberzellencylindern noch im 20. Lebensjahr des Menschen vorfinden und die Form der Leberadenombalken wirklich täuschende Ähnlichkeit mit den Leberzellencylindern jugendlicher Individuen zeigt.

In Virchows Onkologie findet sich folgende Stelle:

„Das Wachsen einer Neubildung kann nur kraft einer Funktion eines Organs erfolgen, in welchem sie wächst, und diese Funktion muss durch einen Reiz ausgelöst worden sein. Jeder Neubildung muss also ein lokaler Reiz vorausgehen. In vielen Fällen sind uns sogar die lokalen Veranlassungen bekannt, aber wir kennen die Umstände nicht, unter welchen nach diesen Veranlassungen die Neubildung entsteht.“

Es muss also bei der Entwickelung des Leberadenoms ein mächtiger Reiz vorhanden sein, ein Reiz, der die Leberzellen zur Vermehrung und zu diesen kolossalen Wachstumsveränderungen anregt und der auf mechanische oder chemische Weise zustande gekommen sein kann.

Eine mechanische Reizung können wir allerdings in dem vorliegenden Falle in der bindegewebigen Kompression finden. Zugleich aber können wir aus dem Verhalten der Gallengänge auf eine chemische Reizung der adenomatös entarteten Leberzellen schliessen; sicherlich ist es bei der gewaltigen Erweiterung der Gallengänge, bei denen in ihrem Verlauf eine Kompression stattgefunden, zu Stauungserscheinungen der Galle gekommen, welche ihrerseits zur chemischen Reizung der Leberzellen beigetragen hat. Das eigentliche ätiologische Moment, welches die Leberzellen in Adenomzellen umwandelt, liegt also entschieden in der chronischen Reizung der Zellen. Ähnlichem begegnen wir ja auch in der Ätiologie vieler anderer, besonders epithelialer Tumoren. Es genügt, darauf hinzuweisen, dass sich an der äussern Haut, wie an den Schleimhäuten Carcinome, besonders an den Stellen entwickeln, die am meisten einer chronischen Reizung ausgesetzt sind; ich erinnere nur an die Lippen- und Zungenkrebse von Tabakrauchern.

Was nun das endliche Geschick der Geschwulstknoten betrifft, so tritt mit der Zeit infolge von Ernährungstörungen im Centrum eines Knotens Erweichung ein; die Zellen zerfallen fettig, die seröse Fläche des Balges produziert auch

eine gewisse Quantität Eiter, sodass schliesslich vollkommene Abscesshöhlen entstehen, die auch bersten können, und dann durch Peritonitis tötlich werden.

Die Frage schliesslich, ob die einzelnen Knoten unabhängig voneinander oder durch Infektion oder Implantation von einem oder von wenigen aus zur Entwickelung gekommen sind, wage ich nicht zu entscheiden. Vielleicht spricht für die unabhängig voneinander erfolgte Entwickelung derselben, dass sie so regellos durch das ganze Organ zerstreut liegen und nirgends eine gegenseitige Beziehung ersichtlich ist.

Was nun den Charakter des Adenoms als klinische Geschwulst betrifft, so darf aus den oben angeführten Fällen sowie aus dem von mir beschriebenen der Schluss gezogen werden, dass das Adenom im anatomischen Sinne eine gutartige Geschwulst ist, d. h. keine Metastasen macht, entgegen der Ansicht Schüppels, der die Adenome zu den malignen epithelialen Neubildungen zählt und sie als Unterabteilung der Carcinome ansieht.

Wie indes jede epitheliale Neubildung, hat auch das Leberadenom grosse Verwandtschaft zum Carcinom, und dass endlich ein Zeitpunkt kommen kann, wo das Adenom sich in Krebs verwandelt, das beweist ein von Jungmann beschriebener Fall. Vielleicht lässt sich hierauf ein grosser Teil der sonst rätselhaften primären multiplen Lebercarcinome beziehen, die ja auch meist mit interstitiellen Prozessen kombiniert sind, und es ist daher geraten, in allen derartigen Fällen die Leber aufs Sorgfältigste nach Adenomen zu durchforschen.

Gern fügte ich diesen anatomischen Auseinandersetzungen einige klinische Bemerkungen hinzu, doch ist es mir nicht möglich, aus dem vorliegenden Material allgemein gültige Sätze abzuleiten. Meist wird wohl die Diagnose zwischen Carcinom und Cirrhose schwanken; doch verursachen die Adenome unter Umständen trotz beträchtlicher Ausbreitung gar keine klinisch wahrnehmbaren Symptome.

Am Schlusse meiner kleinen Arbeit will ich nicht unerwähnt lassen, dass man in Frankreich einer besondern Anwendung der Bezeichnung „Adenom“ begegnet. Die französischen Autoren nennen die durch Cirrhose abgeschnürten kugelig konfigurierten Portionen von Lebersubstanz Adenomknoten. Nach unserer Auffassung werden sie erst dann zu echten Adenomknoten, wenn die normalen Leberzellenbalken in drüsenähnliche epitheliale Schläuche, teils mit teils ohne Lumen übergangen sind.

Herrn Hofrat Prof. Dr. von Rindfleisch erlaube ich mir als meinem hochverehrten Lehrer für die Überlassung des Materials sowie dem Assistenten des pathologischen Instituts Herrn Dr. med. Sudeck für die gütige Unterstützung meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

Literatur.

Rokitansky: Allgemeine Wiener med. Zeitschrift 1859.

Griesinger und Rindfleisch: Adenoid der Leber, Virchow's Archiv 1864.

Friedreich: Knotige Hyperplasie, ibid. 1865.

Eberth: Das Adenom der Leber, ibid. 43. Bd. 1868.

Hoffmann: Adenom der Leber, ibid. 39. Bd. 1867.

Kelsch et Kiener: Contribuition à l'histoire de l'adénome du foie, Archiv de physiol. 1876.

Greenfield: Transact. of the Path. Soc. XXV. 1874.

Ziegler: Lehrbuch der allgemeinen und speziellen patholog. Anatomie.

Jungmann: Ein Fall von Leberadenom in Begleitung von Cirrhose und Übergang in Adenom. Dissertation. Berlin. 1881.

Simmonds: Knotige Hyperplasie und Adenom der Leber. Das Archiv für klin. Medizin. 34. Bd. 1884.

Thierfelder: Atlas der patholog. Histologie.

Schüppel: Spezielle Pathologie von v. Ziemssem VIII. Perls. Virchow's Archiv. 56. Bd.

Naunyn: Entwickeluug der Leberkrebse, Reichert's und du Bois-Reymond's Archiv. 1866.

v. Hippel: Das Gallengangsadenom. Das Archiv für klin. Medizin. 1891.

Orth, Lehrbuch der speziellen und allgemeinen patholog. Anatomie.